ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ÉTUDE SUR LA DIGITALE POURPRÉE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Le Juillet 1870

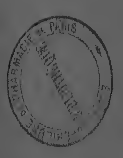
POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

PAR

P. E. LIMOUZAIN-LAPLANCHE

INTERNE DES HOPITAUX ET HOSPICES CIVILS DE PARIS

Membre de la Société d'Émulation pour les Sciences pharmaceutiques.



PARIS

TYPOGRAPHIE DE CH. MARÉCHAL

16, PASSAGE DES PETITES-ECURIES

(Rue d'Enghien, 20)

1870

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ÉTUDE SUR LA DIGITALE POURPRÉE

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Le Juillet 1870

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

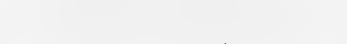
PAR

E. LIMOUZAIN-LAPLANCHE

INTERNE DES HOPITAUX ET HOSPICES CIVILS DE PARIS

Membre de la Société d'Émulation pour les Sciences pharmaceutiques.





PARIS

TYPOGRAPHIE DE CH. MARÉCHAL

16, PASSAGE DES PETITES-ÉCURIES

(Rue d'Enghien, 20)

1870

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATEURS

MM. BUSSY, directeur.
BERTHELOT, professeur titulaire.
CHEVALLIER, professeur titulaire.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. CAVENTOU.

PROFESSEURS

MM. BUSSY	Chimie inorganique.
BERTHELOT	Chimie organique.
LECANU	Pharmacie.
CHEVALLIER	id.
CHATIN	Botanique.
MILNE-EDWARDS	Zoologie.
BOUIS	Toxicologie.
BUIGNET	Physique.
PLANCHON	Histoire naturelle des médicaments.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MM. WURTZ.
GAVARRET.

AGRÉGÉS

MM. L. SOUBEIRAN.
RICHE.
BAUDRIMONT.
BOURGOIN.

MM. JUNGFLEISCH,
LEROUX.
MARCHAND.

Nota. — L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les Candidats.

MEIS ET AMICIS

PRÉPARATIONS

Poudre de scammonée.
Résine de scammonée.
Teinture de scammonée.
Poudre de turbith.
Résine de turbith.

Teinture d'iode.
Iodure de potassium.
Iodure de plomb.
Proto-iodure de mercure.
Iodhydrargyrate de potasse.

APERÇU HISTORIQUE



Il serait très-difficile de bien déterminer l'époque où l'on a commencé à faire usage de la Digitale en médecine.

Plusieurs auteurs prétendent que c'est la baccharis des Anciens dont Dioscoride fait un si grand éloge, et qui entrait dans le Baccharion onguent prescrit par Hippocrate. (1)

Mais Fuschius, qui vivait au milieu du XVIe siècle est le premier qui ait donné à cette plante le nom de *Digitale*, et en ait exposé les véritables caractères. Boerhave, Uston, Home et Haller en parlent, mais paraissent peu fixés sur ses propriétés.

C'est Withering, qui le premier se livra à des expériences cliniques sur cette plante, et après lui Charles et Erasme Darwing, qui l'employèrent dans le traitement de l'hydropisie.

Après être tombée dans l'oubli pendant une vingtaine d'années, elle en fut tirée par Drake, Fowler, Beddoës, Mac-Léon, Ferriar, Magennis, etc., médecins anglais, qui publièrent son efficacité dans certains cas de phthysie.

Ce n'est qu'à dater de cette époque, c'est-à-dire au commencement de ce siècle que l'on a commencé à faire usage en France de cette plante. Les premiers médecins français qui l'ont prescrite, l'ont employée avec un grand succès contre les diverses hydropisies, et surtout contre l'hydrothorax.

Je citerai parmi eux MM. Trousset, Chrétien, Bidault de Villiers, Conte et Dupuy.

Plus tard, plusieurs médecins français, encouragés par les expériences des médecins cités plus haut, l'ont également employée avec

(1) Labelonye, Journal des connaissances médicales. — 1838.

succès dans diverses affections pulmonaires, mais, c'est surtout contre les maladies du cœur accompagnées d'une trop grande activité de la circulation qu'elle est employée depuis nombre d'années avec un grand succès. Ses propriétés diurétiques la rendent également précieuse dans le traitement des hydropysies et des épanchements pleurétiques.

La Digitale occupe aujourd'hui une des premières places en thérapeutique; c'est un des rares médicaments dont l'action soit bien connue. Aussi, je crois qu'il ne sera pas inutile d'exposer ce que l'on sait, au point de vue chimique, sur le principe actif de cette plante, la Digitaline; corps dernièrement encore mal connu et qui a été l'objet de travaux incessants et souvent contradictoires.

J'ai divisé mon travail de la manière suivante :

Première partie. — Caractère de la famille, de la tribu et du genre auxquels appartient la digitale pourprée, et description complète de cette plante.

Deuxième partie. — De la Digitaline, historique, ses caractères, sa composition.

Troisième partie. — Des préparations de Digitale; de leur valeur basée sur les propriétés chimiques de la digitaline.

Quatrième partie. — De l'empoisonnement par la Digitale et la digitaline.

PREMIERE PARTIE.

CARACTÈRES DE LA FAMILLE DES SCROPHULARINÉES.
TRIBU ET GENRE AUXQUELS APPARTIENT LA DIGITALE POURPRÉE.
DESCRIPTION DE CETTE PLANTE.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE LA FAMILLE DES SCROPHULARINÉES.

Je comprends dans cette famille, d'après Chavannes : 1° la plupart des plantes que Linné appelait Personnatæ dans ses familles naturelles. 2° Les Pediculaires et les Scrofulaires proprement dites de de Jussieu, dont les caractères distinctifs, principalement tirés de la capsule, ne suffisent pas pour justifier cette séparation ; 3° les Rhinanthoïdes et les Personnées de Ventenat ; 4° les Rhinanthacées et les Personnées de de Jussieu et de de Candolle, en excluant les genres Polygala, Orobranche et Sathraea ; 5° les Scrophularinées de Robert-Brown ; 6° les genres Verbascun et Celsia, qui ont été retirés des Solanées ; 7° Enfin les genres Chelone et Pentslemon, que quelques auteurs ont placé dans la famille des Bignoniacées, et d'autres dans celle des Sésamées.

Malgré la variété de leur port les Scrophularinées présentent en général des caractères assez uniformes et assez constants pour les faire distinguer des familles voisines.

Je donnerai, du reste, les caractères différentiels de ces diverses familles.

Les Scrophularinées appartiennent à la grande classe des plantes dicotylédones ; elles sont toutes hermaphrodites, et le plus souvent herbacées, quelquefois sous-frutescentes, rarement arborescentes.

Leur tige et leurs rameaux sont cylindriques ou quadrangulaires.

Leurs feuilles, toujours simples, sont opposées, verticellées ou alternes, palminerves ou penninerves, entières ou décomposées, pétiolées ou sessiles, parfois décurrentes, non stipulées.

L'inflorescence occupe généralement la partie supérieure de la tige ou des rameaux ; elle est indéterminée, axillaire, en grappes ou épis ; ou terminée, les rameaux portant des cimes.

Le calice est gamosépale persistant plus ou moins profondément divisé en quatre ou cinq parties dont l'estivation est imbriquée ou incomplète.

La Corolle, hypogyne, gamopétale et caduque est le plus souvent très-irrégulière, tubuleuse, à deux lèvres bien distinctes, quelquefois le tube se prolonge à sa base en éperon on en bosse ; elle présente un limbe à cinq divisions alternes avec les sépales, et dont l'estivation est aussi imbriquée.

Elle est *personnée* dans un petit nombre de genres (Anthirrinum) ; quelquefois son limbe se divise en quatre parties seulement, comme dans le genre Veronica.

Les étamines sont au nombre cinq, libres entre elles, insérées à la base du tube de la corolle et alternes avec les lobes de celle-ci.

Dans la plupart des genres, quatre seulement sont bien développés, fertiles et didynames; la cinquième, la postérieure, étant rudimentaire ou complètement avortée ; elle offre une forme particulière dans les Chelone et les Pentslemone,

D'autres fois on ne trouve que deux étamines, les deux antérieures étant, comme la postérieure, stériles ou nulles. Les anthères sont biloculaires, introrses ; ou bien uniloculaires par la réunion des loges au sommet du connectif. Elles contiennent un pollen dont les grains sont elliptiques et un peu anguleux.

Le pistil est composé de deux carpelles soudés à peu près dans toute leur longueur. L'ovaire, appliqué sur un disque hypogyne, est à deux loges polyspermes; les ovules sont anatropes ou amphitropes. Le style terminal, cylindrique, supporte un stygmate papilleux plus ou moins échaneré ou bilobé

Le fruit est généralement une capsule bivalve et biloculaire, très-rarement bacciforme et indéhiscent. La cloison qui sépare les deux loges est formée par les bords rentrants des carpelles, et est toujours opposée aux valves; elle porte sur chacun de ses cotés un placenta spongieux. Le plus souvent, à la maturité du fruit, les bords carpellaires se désunissent, et la déhiscence est alors septicide; les valves sont quelquefois en même temps bifides. D'autres fois la déhiscence a lieu sur la nervure moyenne des carpelles : chaque médiastin emporte alors, en s'écartant, la moitié de la cloison; la déhiscence et dite loculicide. Elle peut être septifrage, les valves en se séparant laissant la cloison entière. Enfin les bords carpellaires restant étroitement soudés, la déhiscence s'opère au sommet ou sur les cotés de chaque valve par des ouvertures plus ou moins irrégulières.

Les graines portées sur des funicules très courts, sont généralement nombreuses, horizontales, pendantes ou dressées, anguleuses ou ailées; leur test est presque toujours rugueux ou sillonné; leur hile petit et basilaire, rarement ventral. Un albumen cartilagineux et blanchâtre remplit la cavité de la graine et contient un embryon droit dont les cotylédons sont demi-cylindriques et la radicule ordinairement tournée vers le hile.

La famille des Scrophularinées offre de grandes analogies avec celle des Solanées; la différence consiste dans l'irrégularité, la préfloraison, et l'anisostémonie de la corolle chez les personnées; encore cette dernière différence diparaît-elle dans les genres où

la 5me étamine (celle qui avorte habituellement) vient à se développer.

Les Scrosphularinées se rapprochent aussi beaucoup des Acanthacées et des Bignoniacées.

Les Acanthacées diffèrent par la préfloraison tardive de la corolle, la courbure des ovules, et l'absence d'albumen ; les Bignoniacées, par les graines ailées exalbuminées, et par l'ovaire, ceint d'un anneau charnu.

La famille des Scrophularinées est très grande en espèces et en genres. Elle a été divisée en un grand nombre de tribus que je n'ai pas à décrire ici.

La digitale appartient à la tribu des *Digitalaœ* et au genre *Digitalis*, dont voici les caractères.

Tribu des Digitaleœ. La corolle est en tube, le plus souvent ventrue, à limbe bilabié. Les étamines éloignées à la base, se rapprochent en haut; elles sont au nombre de quatre, fertiles didynames, la cinquième est stérile ou nulle. Les anthères sont biloculaires. Le fruit est une capsule à déhiscence septicide ; quelquefois elle a lieu par des ouvertures plus ou moins irrégulières.

Genre Digitalis. — Calice 5, partite, corolle campanulée-tubuleuse, à tube ample, souvent ventru; limbe court, oblique sub-bilabié, lèvre supérieure entière ou échancrée; lèvre inférieure trilobées. Étamines 4, didynames incluses; anthères biloculaires, capsules à deux loges, à deux valves, septicides, restant adhérents au placenta central.

DESCRIPTION DE LA DIGITALE

La Digitale pourprée (Digitalis purpurea) est une plante bisannuelle, haute de 5 à 15 décimètres; dont la tige est généralement simple,

anguleuse, velue, souvent rougeâtre, garnie de feuilles alternes; les inférieures sont ovales-lancéolées, atténuées en pétiole, pubescentes, grisâtre en dessous, crenelées, réunies en touffe à la base de la tige; les caulinaires oblongues, pointues, brièvement pétiolées; les supérieures sessiles, ovales acuminées, courtes. Ses fleurs longues d'un pouce, pendantes sur leur pédoncule pubérulé, presque toutes unilatérales et disposées en un long épi terminal, ont la forme d'un dé à coudre, d'où lui est venue son nom de digitale, Gant-de-Notre-Dame, gantelée.

Je dois à l'obligeance de M. E. Baudrimont, le fait suivant résultat de ses propres observations : Les fleurs de digitale se placent toujours sur le coté de la tige qui reçoit le plus de lumière. Ce qui vient à l'appui de cette observation, c'est que sur les tiges de digitale qui croissent en plein champ et reçoivent, par conséquent la même quantité de lumière, les fleurs sont éparses.

Le calice est persistant, à 5 divisions, à sépales pubescents, ovales lancéolés, acuminés, trinervés, le postérieur plus court et plus étroit; la corolle est tubuleuse, campaniforme, grande, rétrécie à la base, renflée en avant, glabre au dehors, purpurine, rarement rose ou blanche, à 5 lobes inégaux, ciliés; l'antérieur beaucoup plus grand, garni à la face interne de taches noirâtres et de longs poils; on trouve quatre étamines didynames, fertiles, plus courtes que la corolle, dont les anthères biloculaires sont arquées; l'ovaire est chargé d'un style simple, beaucoup plus long que les étamines; le stigmate un peu épaissi, obtus.

La capsule, un peu plus longue que le calice, est ovoïde, acuminée, bivalve; les graines sont très petites, anguleuses, brunâtres.

La digitale croît dans les bois peu touffus, dans les clairières, sur les collines et dans les haies en France, et généralement dans les

taillis des montagnes granitiques de l'Europe; elle est commune surtout dans le Nivernais et la Bretagne; on la rencontre dans les environs de Paris, particulièrement dans les bois de Meudon, de Versailles et de Ville-d'Avray.

Ses grandes et belles fleurs purpurines, qui peuvent le disputer en élégance à beaucoup de plantes de nos jardins, la font aussi cultiver comme plante d'agrément. Elle fleurit surtout en Juin et Juillet.

Toutes les parties de la digitale ont été successivement employées en médecine; mais aujourd'hui on ne fait plus guère usage que des feuilles, et exclusivement de celles de la digitale non cultivée.

Elles doivent être récoltées pendant la deuxième année, quelque temps avant la floraison ou dès l'apparition des premières fleurs.

On les trie avec soin, et après en avoir séparé, comme inutiles, le pétiole et la nervure médiane, on les fait sécher d'abord à l'ombre, puis à l'étuve; enfin on les met à l'abri de la lumière dans des vases secs et bien clos.

La digitale présente une odeur forte qui disparaît par la dessication, une saveur nauséeuse, amère, et une sorte d'acrimonie qui excite d'abord la salivation et produit ensuite des nausées, un léger sentiment d'acreté dans la gorge et de sécheresse dans la bouche. Ces qualités sont plus ou moins développées selon la saison et l'âge de la plante.

Comme il est fort important de ne pas confondre les familles de digitale avec celles de quelques autres plantes qui peuvent avoir quelque ressemblance avec elles, telles que celles de la Bourrache, de la grande Consoude, du Bouillon blanc et surtout de la Conyze squareuse, nous allons donner les caractères spéciaux des premières et des dernières, qui pourraient d'autant mieux être confondues, qu'elles

croissent au voisinage les unes des autres. Quant aux trois autres, la distinction en est facile.

Les feuilles de digitale sont ovales-oblongues, tantôt plus larges, tantôt plus étroites, pouvant acquérir au maximum 12 centimètres de largeur sur 25 centimètres de longueur, non compris le pétiole qui peut avoir du tiers à la moitié de la longueur du limbe. Le limbe est terminé à l'extrémité en pointe mousse, insensiblement rétréci du coté du pétiole; il est régulièrement et grossièrement denté ou crénelé et souvent un peu ondulé sur le bord, ; les dents sont arrondies. La face supérieure est verte dans les feuilles adultes, blanchâtre et comme argentée dans les plus jeunes; douce au toucher, parsemée de poils très-courts, transparents, brillants et cristallins, et pourvue de nervures nombreuses, réticulées, enfoncées dans le parenchyme, qui est saillant. La face inférieure est blanchâtre, et d'autant plus que les feuilles sont plus jeunes; toutes les nervures y sont fortement marquées en relief; les poils y sont beaucoup plus abondants que sur la face supérieure, toujours très courts, transparents et cristallins, ce qui est la cause de la couleur argentée de la feuille. Le pétiole est coloré de pourpre à sa base, ailé par la décurrence du limbe, dont les bords sont plus ou moins infléchis, creusé supérieurement d'un sillon profond, auquel correspond en dessous, une arête saillante de la nervure médiane.

Dans la Conyze, les feuilles sont obovales, spatulées, obtuses, molles, rudes au toucher, à peine ondulées, presque entières sur les bords, à nervures inférieures blanchâtres ou verdâtres, leur pétiole est plan et non canaliculé à la face supérieure; elles exhalent une odeur fétide lorsqu'on les froisse.

DEUXIEME PARTIE

HISTOIRE CHIMIQUE DE LA DIGITALINE

SES CARACTÈRES, SA COMPOSITION

Après la découverte mémorable des alcalis de l'opium et du quinquina par Sertuerner, MM. Pelletier et Caventou, les chimistes, se livrèrent activement à la recherche des alcaloïdes ou des principes actifs des autres productions de la matière médicale. Leurs efforts furent souvent couronnés de succès, et c'est grâce à la voie qu'ils suivirent que nous possédons aujourd'hui la strychnine, la vératrine, l'atropine, etc.

Cependant, quelques substances, au nombre desquelles se trouva la digitale, se montrèrent réfractaires à ce genre de recherches.

Ce fut vers l'année 1822 ou 1823 (Nicolle. — Thèse sur la digitale pourprée, Paris, 1824), que M. Pauquy appela le premier l'attention des chimistes sur un nouveau principe, qu'il prétendait avoir isolé de la digitale et auquel il avait donné le nom de Digitaline. Pour l'obtenir, il faisait bouillir les feuilles de la digitale pourprée dans de l'eau aiguisée par l'acide sulfurique; il traitait cette décoction par la magnésie calcinée, et le précipité qui en résultait, séché d'abord, était ensuite épuisé par l'alcool. Celui-ci distillé, laissait déposer une substance blanche, cristalline, d'une saveur âcre, à réaction alcaline, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther (1)

(1) Milne Edwards et Vavasseur, manuel de mat. méd. 1836, p. 353.

Ce procédé rapporté pendant 6 ans dans tous les ouvrages scientifiques publiés pendant cette époque, fut renversé par les travaux de MM. Brault et Poggiale, qui prouvèrent que ce procédé ne fournissait aucun produit. (1)

En 1824, M. Leroyer, pharmacien à Genève, dans un mémoire lu à la société de physique et d'histoire naturelle de cette ville, appela à son tour l'attention de ses confrères sur le principe actif de la digitale, qu'il prétendait avoir isolé.

D'après cet auteur, cette substance (qu'il nommait la Digitaline) était brune, poisseuse, extrêmement déliquescente, faiblement alcaline, d'une amertume très-forte et presque incristallisable. Cependant, il croyait que, dans des circonstances favorables, elle cristallisait régulièrement, ce que semblaient prouver les expériences de son collaborateur M. le docteur Prévost. Il avait placé sur une lame de verre une goutte de la dissolution de Digitaline dans l'alcool, et l'ayant évaporée avec précaution à la flamme de l'esprit de vin, il vit, sous un microscope d'un grossissement linéaire de 200, des cristaux nombreux et bien dessinés, de formes variées. Mais le type primitif paraissait être le prisme droit à base rhomboïdale (2)

Je ne donnerai pas ici le procédé de M. Leroyer; je dirai seulement que MM. Brault et Poggiale, dix ans plus tard, dans le travail déjà cité, répétèrent à diverses reprises ce procédé et qu'ils obtinrent toujours, comme M. Leroyer, la même substance brune, poisseuse, etc. Mais en ayant examiné les caractères chimiques d'une façon plus étendue que ne l'avaient fait les inventeurs, ils virent que cette Digitaline n'était pas, comme on l'avait cru, un produit simple et dé-

(1) Journal de pharm. et de chim. — Mars 1835.

(2) Phytographie médicale par J. Roques. Paris, 1845, t. I., p. 346.

fini, mais un extrait très complexe, contenant beaucoup de chlorophylle, de la résine, une matière grasse, des sels de chaux et de potasse; et que les cristaux que le docteur Prévost avait pris pour des cristaux de Digitaline, n'étaient autre chose que les sels inorganiques que nous venons de citer.

Enfin, suivant eux, M. Planavia n'aurait pas été plus heureux, et sa Digitaline ne serait qu'un extrait composé à peu près des mêmes principes que celui qu'on obtient par le procédé de M. Leroyer.

Quelque temps après, M. Dulong, d'Astafort, publia une note sur les propriétés de la Digitaline, qu'il croyait avoir découverte. C'était, dit-il, une substance réunissant les qualités actives de la digitale, d'une couleur jaune-rougeâtre, d'une saveur très-amère, non azotée, soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther, se ramollissant par la chaleur, attirant l'humidité de l'air, précipitant plusieurs sels métalliques, ainsi que l'infusion aqueuse de noix de galles, qu'il regarde comme l'antidote de cette substance. Elle se dissolvait à froid, sans brunir dans l'acide sulfurique concentré; mais la dissolution offrait au contraire, au bout de quelques instants, une couleur rouge, assez brillante, que l'eau détruisait entièrement. L'acide nitrique produisait avec elle une liqueur jaune et des cristaux d'acide oxalique. (1)

D'après ces caractères, on pourrait croire que M. Dulong avait trouvé la Digitaline plus ou moins pure, quoique à l'époque où il publia sa note, on doutât de l'exactitude de ses allégations, parce qu'on considérait, à tort, la Digitaline comme devant être nécessairement un alcaloïde. (2)

---

(1) Journal de pharmacie, t. XXI, p. 135.

(2) Diction. univers. de Merat et Debus, 1837, t, II, p. 132.

Watson J. Welding, dans une thèse inaugurale qu'il soutint devant le collége des pharmaciens de Philadelphie, en 1833, étudia les caractères chimiques qu'offrait l'infusion aqueuse des feuilles de digitale, et conclut à l'existence, dans les feuilles de la digitale pourprée, de l'acide gallique, mucilage, chlorophylle, matière colorante rougeâtre, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et dans l'éther, matière concrète flaconneuse, matière sucrée, traces de fécule, gluten, substance grasse, extractif, fibre végétale, huile volatile, et d'un principe particulier, soluble dans l'alcool et dans l'éther, et qu'il nomma Digitaline.

Voici la méthode qu'il suivit pour arriver à isoler ce principe : des feuilles de digitale pourprée furent mises en digestion dans l'alcool; la teinture, qui en provenait, fut évaporée à siccité, et le produit mis à bouillir dans l'eau distillée, avec un peu de magnésie pure, pendant un temps assez long pour décolorer la liqueur; en lavant alors le précipité, le desséchant, le traitant par l'alcool bouillant et évaporant la solution, on obtint une masse brune, semi-transparente, très-amère et désagréable au goût, présentant une réaction alcaline. Ce produit mis à digérer dans l'alcool et évaporé à siccité, fut mis à bouillir dans de l'eau distillée avec du protoxyde de plomb pour neutraliser l'acide qu'il retient. On filtra, et le précipité, séché de nouveau, fut épuisé par l'éther à une chaleur modérée. Par l'évaporation, on obtint une substance d'une couleur brune, légèrement verte, qui restait molle et adhérente à l'air, d'une odeur faible, d'un goût extrêmement amère et persistant, jouissant de propriétés alcalines et neutralisant la plupart des acides, mais toujours incristallisable, soit seule soit en combinaison avec les acides. (1)

(1) Journal of the Philadelphia colleg. of pharm. Jully 1833.
Journal de pharmacie, t. XX, p. 98. — 1834.

On voit par ce qui précède que l'auteur était bien éloigné encore d'avoir isolé le principe actif de la Digitale pourprée, et qu'il étai arrivé à peu près au même résultat que M. Leroyer de Genève, c'est-à-dire, à obtenir, au lieu d'un principe simple, un extrait complexe.

L'année suivante, M. Lancelot, pharmacien, publia dans l'*Observateur de l'Indre*, des observations très curieuses sur la préparation et la nature de la Digitaline, qui paraissent prouver (à part quelques erreurs sur la nature alcaline de ce produit) qu'il était réellement parvenu à isoler ce principe, avant que MM. Homolle et Quevenne ne publiassent leurs recherches à ce sujet.

Il obtenait ce produit en traitant à diverses reprises et à la température de 40°, l'extrait aqueux des feuilles de digitale par l'alcool à 36°. Cet agent laissa une masse brune, poisseuse, insipide et très deliquescente

L'alcool évaporé fournit un extrait d'un brun rouge, très amer, translucide, attirant fortement l'humidité. Ce produit, que l'auteur comparait à l'émétine brune du codex, était pour lui la digitaline impure.

Pour la purifier, il la dissolvait dans l'eau distillée et ajoutait à la solution huit fois environ son poids d'eau aiguisée d'acide chlorhydrique. La liqueur était décolorée et il y avait formation d'un précipité floconneux, jaunâtre, très abondant, augmentant par l'addition d'une nouvelle quantité d'eau. C'était la digitaline pure, mais encore colorée. Une assez grande quantité restait dans la liqueur acide en dissolution, mais on l'en précipitait facilement par une solution de potasse; la liqueur perdait toute amertume, et en ajoutant un excès de potasse, la matière colorante de la digitaline reparaissait très foncée, sans que le précipité fut redissout. Ce précipité, lavé à l'eau jusqu'à ce qu'elle ne soit plus acide, était séché à l'étuve, redissout

dans l'alcool, traité par le charbon animal, et abandonné à l'air. L'alcool, en s'évaporant, laissait déposer des flocons qui se réunissaient en une couche mamelonnée, brillante, comme cristallisée, presqu'incolore, et que le simple frottement détachait sous une forme pulvérulente. Voici les caractères de ce produit, d'après M. Lancelot.

C'était un principe âcre, inaltérable à l'air, verdissant le sirop de violettes et ramenant au bleu le papier de tournesol. L'acide sulfurique concentré le colorait en rouge aurore magnifique, passant au vert olive ; il était soluble dans les acides, d'où l'eau le précipitait (1)

En 1837, M. A. Henry, pharmacien à l'hôpital mililitaire de Phalsbourg, adressa au journal de la Société des Sciences physiques et chimiques de France, un mémoire dans lequel il indiquait un procédé pour obtenir le principe de la digitale dans un grand état de concentration.

Il traitait le suc de la plante filtré bouillant par le carbonate de magnésie jusqu'à ce qu'il ait perdu toute réaction acide, il filtrait, évaporait en extrait, et reprenait par l'alcool à 33° bouillant. Le quart seulement de l'extrait était dissous par l'alcool. Les liqueurs alcooliques étaient distillées, puis évaporées à siccité, et le résidu, traité par l'éther bouillant, lui abandonnait un peu de résine verte. Ainsi épuisé l'extrait était dissous dans l'eau distillée avec un excès de sous-acétate plombique. On précipitait l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, la chaux par l'acide oxalique, et par l'évaporation la liqueur filtrée donnait un extrait sec, qu'il reprenait par l'alcool à 36° et soumettait à l'ébullition avec la magnésie calcinée. La liqueur filtrée fut placée sur des assiettes à l'étuve jusqu'à dessication

(1) Phytographie médicale, par Joseph Roques, t. I, p. 346. — Paris 1845.

complète sous forme d'écailles tranparentes, brun rougeâtre, d'une saveur légèrement sucrée, suivie d'une grande amertume.

C'est bien un des meilleurs procédés qui aient été décrits jusqu'alors, mais ce produit ne peut mériter le nom de digitaline, puisqu'ildoit retenir du sucre, de la matière extractive.

Tromsdorff d'Erfurt publia aussi dans le Répertoire de Chimie pour Février 1838 ses expériences sur la digitale. Il opéra sur le suc de la plante fraîche, et il conclut de son travail, qui ne contient aucun fait nouveau, que le principe actif de la digitale appartient aux matières extractives acides.

Enfin parut en 1845 le travail justement célèbre de MM. Homolle et Quevenne, qui ne laissa plus de doutes sur l'existence et la nature d'un corps, tant de fois annoncé et tant de fois démenti.

Voici leur procédé de préparation, tel qu'il fut publié à cette époque :

Un kilogramme de feuilles sèches de digitale pourprée, préalablement pulvérisées et humectées, est mis dans un appareil à déplacement et épuisé par l'eau froide. Les liqueurs sont précipitées par un léger excès de sous-acétate de plomb basique et jetées sur un filtre. A la solution filtrée, on ajoute du carbonate sodique en solution, jusqu'à ce qu'on ait éliminé le sel de plomb en excès, et le liquide filtré est débarrassé de la magnésie qu'il contient encore, par le phosphate d'ammoniaque, puis de la chaux par l'oxalate d'ammoniaque. Les liqueurs filtrées de nouveau, sont précipitées par le tannin en excès, et le précipité encore humide, est mêlé au cinquième de son poids d'oxyde de plomb finement pulvérisé. La pâte molle qui en résulte est placée entre du papier non collé, puis séchée à l'étuve, pulvérisée et épuisée par l'alcool concentré dans un appareil à déplacement. Le soluté alcoolique, décoloré par le charbon animal, laisse par évaporation une masse granuleuse, jaunâtre, qui, lavée avec un peu

d'eau distillée et reprise par l'alcool bouillant, laisse déposer sur les parois de la capsule, par évaporation, la digitaline sous forme granuleuse, mamelonnée. Egouttée et séchée, la digitaline doit encore être lavée à deux reprises par l'éther concentré et bouillant. Ce dernier lavage en sépare une matière blanche, cristalline et des traces de matière et de principe colorant. (1)

Ainsi obtenue, la digitaline se présentait sous forme d'une poudre blanche, inodore, d'une saveur excessivement amère, susceptible de provoquer de violents éternuments lorsqu'elle est disséminée en particules très tenues dans l'air ; à peine soluble dans l'eau froide, un peu plus soluble dans l'eau bouillante $(\frac{1}{1000})$, soluble en toute proportion dans l'alcool faible ou concentré. L'éther pur n'en dissout que des traces, mais la moindre proportion d'alcool augmente considérablement son pouvoir dissolvant; elle est en outre complétement neutre, et les papiers colorés ne subissent pas de changements quand on les trempe dans une dissolution de digitaline. (2)

Tels étaient les caractères physiques et généraux que l'on attribuait à cette époque à la digitaline; mais nous verrons plus tard, en étudiant les propriétés chimiques de ce principe, que plusieurs de ces caractères étaient erronés, par ce qu'on avait travaillé sur un produit impur, renfermant plusieurs autres substances qui en masquaient les propriétés. Mais dès ce moment l'élan était donné, et nous voyons successivement une foule de modifications plus ou moins heureuses, apportées à ce nouveau procédé, voire même quelques procédés tout nouveaux qui semblaient de prime abord plus simples, mais qui donnaient des produits d'une nature plus variable encore.

---

(1) Journal de pharm. et de chim., 3e série, t. VII, — 1845.
(2) Annuaire de thérapeutique, p. 1844.
Traité de chimie organique, par Gerhardt, t. IV.

En même temps de nouvelles études firent connaître à fond ce principe, et les travaux approfondis de M. Kosmann et d'autres encore, fixèrent enfin sa nature, sa composition et ses caractères, ainsi que les causes si diverses qui exerçaient une influence jusqu'alors inexplicable sur les changements qu'éprouvait la digitaline dans les différentes manipulations qu'on lui faisait subir. En même temps aussi l'étude de ce produit amena la découverte des corps immédiats qui l'accompagnent dans la plante et qu'on avait d'abord confondus sous une seule et même dénomination. Nous étudierons successivement ces différents points, en commençant par les nouveaux procédés et les modifications que l'on fit subir au procédé de MM Homolle et Quevenne.

Au mois de juin 1845, M. O. Henry publia une note dans laquelle, tout en rappelant qu'à lui revenait l'honneur d'avoir trouvé, dix ans auparavant, le mode d'extraction des alcaloïdes par le tannin, il apportait au procédé en usage quelques modifications, qui semblaient simplifier l'opération, tout en donnant un rendement beaucoup plus considérable, et qu'il évaluait même de 9 à 10 grammes par kilogramme de feuilles sèches employées.

Voici ce procédé : un kilogramme de feuilles de digitale séchées avec soin et grossièrement pulvérisées sont traitées par l'alcool à 32°, à une légère chaleur; on distille les liqueurs alcooliques et l'extrait resté dans la cucurbite est traité par un mélange de 250 grammes d'eau distillée, 8 grammes d'acide acétique et un peu de noir animal bien pur; on neutralise en partie par l'ammoniaque la liqueur filtrée et préalablement étendue de 300 à 400 grammes d'eau, et on précipite la digitaline par une infusion aqueuse de noix de galles. Le dépôt de tannate de digitaline, sous forme d'une résine molle d'un brun noirâtre, est alors soigneusement trituré, encore humide, avec la

moitié de son poids de litharge en poudre fine, et on met ce mélange digérer à une chaleur modérée avec le double de son poids d'alcool à 32°; on filtre, et la solution alcoolique, d'un vert jaunâtre, traitée par le charbon animal, est filtrée de nouveau et évaporée lentement à l'étuve sur des assiettes. Enfin la matière desséchée est soumise, à deux ou trois reprises, à l'action de l'éther sulfurique rectifié et bouillant, et ce que cet agent n'a pu dissoudre, est la digitaline (1).

Ce procédé n'est guère plus avantageux que celui de MM. Homolle et Quevenne; il n'en est pas ainsi d'un procédé de M. Goethals, pharmacien à Gand.

J'épuise, dit M. Goethals (2), les feuilles de la digitale pourprée, grossièrement pulvérisées, par l'eau froide, et dans cette solution je verse directement une solution de tannin en excès. Il se dépose bientôt un précipité, qui se réunit en grumeaux et s'attache au fond du vase. Ce précipité est formé de tannate de digitaline et d'une combinaison de l'acide tannique avec les matières gélatineuses et albuminoïdes, le tout sali par des matières colorantes, et peut-être par quelques sels inorganiques entraînés dans la précipitation. Je lave soigneusement ce précipité à l'eau distillée, jusqu'à ce que les eaux de lavage aient enlevé la majeure partie de la matière colorante et des sels inorganiques solubles; le précipité encore humide est traité par l'alcool à 85° : l'alcool dissout le tannate de digitaline et laisse indissout le composé gélatineux et albuminoïde.

Cette solution alcoolique est mise à bouillir jusqu'à siccité complète sur des rognures de peaux blanches bien lavées. Le tannate de digitaline est décomposé; le tannin se porte sur la gélatine de la

(1) Journal de pharm. et de chim., 3e série, t. 7, p. 460, 1845.
(2) Annales de la société de médecine de Gand, 1864.

peau et forme un composé insoluble. Le résidu de cette évaporation est traité à deux reprises par l'alcool bouillant, et la solution alcoolique, filtrée sur du charbon animal, laisse par évaporation la digitaline presque pure.

Pour la purifier complètement, on la dissout à chaud dans l'éther additionné d'un 10e d'alcool, qui ne dissout que la digitaline : on évapore, on lave à l'éther pur et bouillant, on redissout dans l'eau distillée, on évapore et on dessèche le résidu, qui est la digitaline parfaitement pure.

On peut également obtenir la digitaline, en traitant la solution alcoolique de tannate de digitaline par une solution d'acétate de plomb tribasique et précipitant l'excès de sel de plomb par l'hydrogène sulfuré. La liqueur évaporée et traitée comme plus haut, fournit également un produit très pur.

D'après l'auteur, ces deux procédés fournissent de 7 à 8 p. 100 de digitaline et reposent, comme on voit, sur la solubilité du tannate de digitaline, récemment précipité dans l'alcool.

Cette manière de procéder est beaucoup plus simple que celle de MM. Homolle et Quevenne. Le perfectionnement réside surtout dans la solubilité du tannate dans l'alcool, car au lieu de substituer des peaux blanches à un sel de plomb, il eût été plus simple de se servir d'une solution de colle, que l'alcool concentré, ne dissout pas plus que les peaux, qui n'agissent que par la gélatine.

La proportion de digitaline ainsi obtenue est énorme, et si elle n'est pas le résultat d'une erreur, ce procédé doit offrir de grands avantages économiques. Je regrette de n'avoir pu vérifier les faits avancés dans ce mémoire.

Jusqu'ici les procédés que j'ai rapportés ne fournissaient qu'une digitaline amorphe et plus ou moins soluble dans l'eau, sui-

vant sa plus ou moins grande pureté. J'en donnerai plus loin les caractères.

Tout récemment, la *digitaline insoluble dans l'eau*, pure, blanche et cristallisée, vient d'être obtenue à la fois et presque simultanément par le docteur Homolle et M. Nativelle, pharmacien.

Le procédé du docteur Homolle consiste à épuiser la feuille sèche de digitale par l'eau dans un appareil à déplacement. Les teintures aqueuses sont décolorées par une solution de sous-acétate de plomb, filtrées, puis additionnées successivement d'une solution de carbonate de soude et d'une solution de phosphate de soude ammoniacal.

La liqueur, filtrée de nouveau, est précipitée par une solution de tannin qui entraîne toute la digitaline; le précipité formé est recueilli sur un filtre et mêlé encore humide avec de la litharge en poudre et du charbon aminal. Ce mélange desséché est épuisé par l'alcool, qui enlève la digitaline encore impure; l'alcool est évaporé à siccité, et le résidu, lavé à l'eau distillée, est redissous de nouveau dans l'alcool; on filtre, on évapore à siccité, puis le résidu est repris par le chloroforme. La solution chloroformique filtrée est évaporée à son tour et le produit insoluble est traité: 1° par la benzine, qui dissout la digitalose et l'acide digitaléique; 2° par l'éther, qui enlève une matière résinoïde; 3° par l'alcool à 50°, qui enlève encore quelques matières étrangères; 4° la partie insoluble est redissoute dans l'alcool à 95° et mélangée avec un peu de charbon animal; la solution, filtrée et abandonnée à l'évaporation spontanée, laisse alors déposer la digitaline en petits cristaux composés de fines aiguilles (1).

Suivant M. Nativelle, la digitaline cristallisée se trouve en grande

(1) Dictionnaire de chimie de Ad. Wurtz, p. 1167. — 1869.

partie dans le *résidu de la digitale épuisée* par l'eau, pour extraire la digitaline amorphe ou *digitaléine* de cet auteur.

Pour obtenir cette digitaline cristallisée, on prend donc le résidu provenant d'un traitement par l'eau, 100 parties environ, on le sèche et on l'épuise par déplacement, avec de l'alcool à 50° jusqu'à refus de saveur. On obtient environ 300 parties d'alcool auquel on ajoute une solution faite avec 4 grammes d'acétate de plomb cristallisé, la liqueur filtrée est additionnée d'une solution contenant 2 grammes de phosphate de soude; on sépare ce nouveau précipité et la liqueur est distillée au bain-marie, pour en retirer tout l'alcool. On trouve dans le résidu de la distillation des petits cristaux empâtés dans une matière poisseuse, jaunâtre, fortement amère. Ces cristaux sont composés de digitaline et d'une substance inerte. On évapore le tout au bain-marie, jusqu'à réduction de 10 parties environ. On sépare cette matière du liquide dense, on la lave avec un peu d'eau froide et on l'étend sur du papier sans colle, afin de l'essorer. On obtient de 2 à 3 parties de cette matière; on la dissout à chaud, dans un ballon, avec le double de son poids d'alcool à 60°, et l'on abandonne le tout dans un bain froid. La substance cristallisée inerte se dépose d'abord, puis quelques jours après apparaissent au milieu d'elle les cristaux rayonnés, jaunâtres, un peu opaques de la digitaline; on sépare l'eau mère, on lave les cristaux avec de l'alcool faible à 35°, puis on les dissout à chaud dans une suffisante quantité d'alcool à 80°; on fait bouillir quelques minutes avec du charbon animal; on filtre et on distille pour retirer la moitié environ de l'alcool; la masse se prend en cristaux par le refroidissement. On sépare la liqueur mère et on sèche les cristaux dans une capsule au bain-marie; on les pulvérise et on les agite fortement avec 20 parties de chloroforme. La digitaline cristallisée seule se dissout, la substance inerte surnage

le chloroforme. On jette sur un entonnoir dont la douille est garnie d'un tampon de charpie, puis on distille à siccité. Le produit cristallisé du ballon est la digitaline colorée par une matière jaune assez tenace. On reprend par l'alcool à 88°, on décolore par le noir animal, et on laisse critalliser. Après plusieurs traitements, on obtient des aiguilles fines et déliées, groupées autour d'un même axe, blanches et brillantes lorsque la matière colorante jaune en a été totalement séparée; autrement ils sont légèrement mats.

1000 parties de résidu de poudre de digitale épuisée par l'eau, donnent une partie de digitaline cristallisée pure (1).

Caractères de la digitaline insoluble et de la digitaline amorphe-soluble :

Suivant M. Nativelle, la digitaline cristallisée est neutre, non azotée, blanche, sans odeur, d'une amertume intense, persistante, qui rappelle celle de la digitale. Comme elle est insoluble dans l'eau, pour bien apprécier son amertume, il suffit d'en dissoudre une parcelle dans une goutte d'alcool.

Elle est très soluble dans le chloroforme pur, elle s'y dissout à froid en toute proportion. Ce caractère servira à constater sa pureté.

L'alcool à 90°, la dissout bien à la température ordinaire; bouillant il n'en faut que la moitié; elle cristallise par le refroidissement.

L'ether et la benzine n'en dissolvent que des traces.

L'acide sulfurique la dissout en prenant une teinte verte qui passe au rouge groseille par le brôme en vapeur; étendu d'eau le soluté devient vert.

---

(1) Journal pharm. et chim., 4e série, t. 9, p. 255. — 1869.

L'acide azotique la dissout sans décoloration d'abord, puis prend une légère teinte jaune qui persiste par l'addition de l'eau.

L'acide chlorhydrique la dissout avec coloration jaune verdâtre qui de plus en plus passe au vert émeraude; en étendant d'eau la digitaline se dépose sous forme résineuse.

Chauffée au-dessus de 100 degrés, elle devient très-élastique. Exposée à la flamme sur une lame de platine, elle fond sans le colorer en un bouton transparent, puis répand d'abondantes vapeurs blanches, brunit et disparaît bientôt sans laisser de traces.

L'analyse élémentaire de cette digitaline, faite par M. Lebaigue, a donné pour formule $C^{50} H^{40} O^{30}$

Caractères de la digitaline amorphe. Aussi pure que possible, elle se présente sous forme de stries écailleuses jaune paille tendre, d'aspect résinoïde, s'écrasant avec facilité et donnant alors une poudre d'un jaune pâle, ayant une légère odeur *sui generis*.

Dans leur premier mémoire, MM. Homolle et Quevenne avaient décrit la digitaline comme étant une poudre blanche et inodore. Ils ont reconnu plus tard (1), que cette couleur blanche était due à une petite quantité de digitalin, mêlée à la digitaline, dont la forme farineuse blanche communiquait une apparence analogue au mélange.

Sa saveur est excessivement amère; disséminées en particules très tenues dans l'air, elle provoque de violents éternuments.

Elle a été longtemps considérée, à tort, comme à peine soluble dans l'eau froide, et un peu plus soluble dans l'eau bouillante; quand elle est pure, en effet, elle se dissout en toute proportion dans l'eau bouillante; sa solution d'un jaune vif doré, laisse par évaporation la digitaline offrant tous ses caractères primitifs. On pourrait même, en se

(1) Annale de physiol. et de thérap. de Bouchardat. — Janvier 1854.

basant sur sa solubilité dans l'eau, fonder un mode de purification de la digitaline brute, pour la séparer de la digitalose et du digitalin, deux principes qui y sont insolubles. D'après M. E. Baudrimont, cette digitaline dissoute dans l'eau, même en petite quantité, donne, par l'agitation, une mousse bien plus persistante que celle donnée par la saponine dans les mêmes circonstances.

La digitaline amorphe est soluble dans l'alcool faible ou concentré, est insoluble dans l'éther ; mais l'addition d'un dixième d'alcool augmente considérablement son pouvoir dissolvant. C'est sur ce fait que MM. Homolle et Quevenne se sont basés pour séparer de la digitaline, la digitaline qui est insoluble dans ce mélange.

Le chloroforme la dissout avec facilité, et pour ainsi dire en toutes proportions, même à froid. Elle est insoluble dans les huiles grasses et essentielles et dans la benzine.

Quant aux réactions qu'elle fournit avec les différents réactifs, elles sont négatives. Ainsi, par le chlorure mercurique, le chlorure ferrique, etc., les nitrates d'argent, de fer, de cuivre, etc., les ferro et ferri-cyanures, les iodures, etc., on n'obtient pas de réactions.

Traitée par les acides organiques, tels que les acides acétique, citrique, tartrique, oxalique, en solution dans l'eau, elle s'y dissout comme dans l'eau distillée, et sans changer de nature.

Mise en contact avec l'acide sulfurique concentré elle devient d'un brun noirâtre, et se dissout peu à peu en colorant l'acide en rouge hyacinthe ; si on verse une certaine quantité d'eau distillée dans cette solution, la liqueur verdit et laisse déposer lentement une poudre d'un vert assez vif. M. Grondeau a remarqué que lorsqu'on expose aux vapeurs de brôme la digitaline humectée d'acide sulfurique concentré, le mélange se colore instantanément en violet,

dont la teinte varie du violet pensée au violet mauve, selon que l'expérience se fait sur plus ou moins de digilatine.

Cette réaction réussit rarement; les colorations obtenues varient suivant les échantillons de digilatine sur lesquels on opère.

M. Kosmann a constaté que, si au lieu de dissoudre à froid la digilatine dans l'eau acidulée, on chauffe la liqueur acide, elle se dédouble en digitalirétine et en glucose.

Avec l'acide nitrique pur et concentré, elle se dissout en donnant un dégagement de vapeurs rutilantes, et donne une liqueur d'un jaune foncé, qui a perdu toute son amertume.

Traitée par l'acide chlorydrique, elle donne une solution trouble d'un beau vert pré, dont la nuance s'affaiblit par l'addition d'eau.

Enfin une solution aqueuse de digitaline est complètement précipitée par une solution acqueuse de tannin.

M. Gœthals (1), se basant sur ce fait, propose de doser la digitaline en faisant dissoudre 0,05 de digitaline dans l'eau, précipitant par le tannin en excès, et le précipité étant bien lavé, de le dissoudre dans l'alcool et d'évaporer à sec, pour calculer, par le tannate obtenu, la quantité de digitaline pure. Mais la composition de ce tannate étant inconnue, le calcul est impossible. Jusqu'à présent on s'est servi de la méthode des dilutions progressives, indiquée par par MM. Homolle et Quevenne; à cet effet, on prend 1 centigramme de la digitaline à essayer, que l'on dissout dans 2 grammes d'alcool, et l'on étend d'eau progressivement jusqu'à disparition complète de la saveur amère. D'après la quantité d'eau employée, on juge de la pureté de la digitaline, en comparant à un étalon.

Tout le monde comprend combien cette méthode laisse à désirer;

(1) Annales de la société de médecine de Gand, 1864.

ainsi, rien ne serait plus facile au fraudeur d'ajouter des mélanges de substances très amères, dans le but d'augmenter la saveur amère d'une digitaline de qualité inférieure.

On arriverait, je crois, à un meilleur résultat, en s'appuyant sur la propriété que possède la digitaline de se décomposer, sous l'influence de certains corps, en glucose et en digitaliérétine. Connaissant la formule de ces corps, il serait facile d'arriver par le dosage du glucose à connaître la plus ou moins grande pureté d'un échantillon de digitaline.

Les caractères que nous venons de donner se rapportent à la digitaline pure; au commencement de la découverte de ce principe, ces caractères différaient de ceux que nous reconnaissons aujourd'hui à ce produit, et cette différence provenait de ce que la digitaline restait mélangée à différents principes étrangers, qui étaient notamment et en dernier lieu la *digitalose*, le *digitalin* et la *digitalide*

Pour débarrasser de ces trois corps la digitaline obtenue suivant leur procédé, MM. Homolle et Quevenne la traitent par de l'éther contenant 1/10 d'alcool. Cet éther affaibli dissout non-seulement la digitalose, mais, en outre, la plus grande partie de la digitaline, et laisse indissous le digitalin. On répète plusieurs fois ce traitement. Les solutions éthériques réunies sont distillées et réduites, par l'évaporation, en consistance de bouillie; celle-ci est reprise par de l'alcool à 60°, qui laisse la digitalose sans la dissoudre. La solution alcoolique abandonnée à l'air se trouble et laisse peu à peu déposer la digitaline sous forme stries jaunâtres.

Enfin pour se débarrasser de la digitalide, on reprend par le chloroforme, dans lequel ce corps est insoluble, même à chaud.

La *digitalose* cristallise en belles paillettes micacées, d'un blanc de neige, offrant une ressemblance frappante avec la cholestérine : insi-

pide, soluble dans l'alcool concentré, assez soluble dans l'éther, insoluble dans l'eau, elle est caractérisée par son point de fusion très élevé, qui est de 200°, et par sa propriété de se dissoudre dans l'acide sulfurique très légèrement dilué, en se colorant en rose, tandis que la teinte est simplement jaune paille, si cet acide marque 66°. Les acides nitrique, chlorhydrique et acétique sont sans action sur cette substance.

Le *digitalin*, découvert par M. Kosmann (1), est d'un blanc farineux, offrant quelquefois des mamelons aiguillés confus; il est soluble dans l'alcool à tous les degrés, insoluble dans l'éther, légèrement soluble dans le chloroforme. L'eau n'en dissout que des traces; il est inodore, à peu près insipide. L'acide sulfurique à 66° le dissout en formant une solution ambrée caramel; le même acide, un peu plus aqueux, donne lieu à une solution pourpre ou couleur de sang. Sa propriété caractéristique est d'être précipité de sa solution alcoolique par la potasse.

La *digitalide* se présente sous forme d'écailles blondes, d'une saveur douceâtre, avec un arrière-goût âcre un peu amer; peu soluble dans l'alcool concentré; très soluble, au contraire, dans l'alcool faible; insoluble dans l'éther et dans le chloroforme, se dissout partiellement dans l'eau. Comme le digitalin, elle est précipitée de sa solution alcoolique par la potasse.

Antérieurement à ces faits signalés par MM. Homolle et Quevenne M. Walz (2) avait déjà découvert et publié le premier que la digitaline obtenue par le procédé des inventeurs n'était pas pure, mais était un mélange très complexe de différents principes particuliers.

(1) Journal des connaiss. méd. pratiques. Avril 1845.
Revue scientif., 2e série, t. IX, page 119. — 1846.
(2) Walz, Jahrb. f., prakt. pharm., t. XIV, p. 20; t. XXI, 29.

D'après cet auteur, si l'on met en digestion avec de l'éther absolument pur la digitaline préparée avec le tannin, il s'y dissout une substance d'un aspect résineux, d'un goût fortement amer, qui n'est soluble dans l'alcool que par la présence d'une résine molle qui l'accompagne. Il appela ce principe soluble dans l'éther *digitalicérine*. La digitaline privée de ce principe, devient en partie soluble dans l'eau froide, et reçut le nom de *digitasoline*, tandis que la partie non dissoute fut appelée *digitaline*.

Je n'examinerai pas les caractères de ces trois principes ; je dirai seulement que Walz donna le nom de *digitalétine* à leur réunion, c'est-à-dire à la digitaline primitive de MM. Homolle et Quevienne, et je ferai remarquer combien cette confusion de noms doit entretenir d'erreurs dans l'étude de ce principe.

Suivant Walz cette digitalétine a pour formule $C^{44}H^{36}O^{18}$.

Un fait plus intéressant découvert par le même auteur, et qui plus tard fut confirmé par M. Kosmann avec plus de développement et d'exactitude, c'est que cette digitalétine était un glucoside, qui sous l'influence de l'acide sulfurique se dédouble en deux produits nouveaux, la digitalirétine, la paradigitalirétine et en glucose.

Outre les différents corps dont nous venons de signaler la présence dans la digitale pourprée, Walz obtint encore un acide particulier, ayant la même composition que l'acide valer:anique, en distillant la plante avec de l'eau, saturant le produit avec la soude, évaporant à siccité, redissolvant dans l'eau et distillant avec l'acide oxalique. Cet acide surnage sous forme d'une huile jaunâtre.

En 1845, M. Morin, de Genève, a isolé des feuilles de digitale *l'acide digitalique*, acide qui cristallise en aiguille et possède une odeur qui devient suffocante par la chaleur; sa saveur est franche-

ment acide; il rougit le tournesol bleu; il est très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et un peu dans l'éther.

L'acide *Anthirrhinique*, obtenu par la distillation des feuilles de digitale, acide volatil, d'apparence huileuse, d'une saveur désagréable et rappelant l'odeur de la digitale fraîche (1).

Les caractères de cet acide et son mode d'obtention portent à croire qu'il est identique avec celui trouvé dans la digitale par M. Walz.

A la même époque, M. Kosmann (2), reprenant le précipité formé dans l'eau, ayant épuisé la digitale, par l'acétate de plomb tribasique, en sépara par divers menstrues successivement employés, une espèce d'acide gras, qu'il nomma acide *digitoléique*. Cet acide cristallise en aiguilles fines groupées en étoiles et colorées en vert, sa saveur est âcre et amère, son odeur aromatique; il est peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther. Il forme des sels jaune verdâtre, la plupart incristallisables.

Je vais terminer cette étude chimique de la digitaline en exposant les travaux de M. Kosmann sur ce sujet. (3)

Il a repris les expériences de Walz et constaté, d'une façon plus complète et par des expériences plus précises et plus concluantes, que la digitaline était un glucoside et se décomposait, sous l'influence de l'acide sulfurique dilué, en digitalirétine et glucose, et sous l'influence des bases, en acide digitalinique. Il a rectifié en outre, par de nouvelles analyses, les formules publiées par Walz, tant pour la digitaline que pour les principes qui en dérivaient.

Mais auparavant, je dois dire que M. Bouchardat paraît avoir constaté, avant M. Kosmann, cette transformation de la digitaline. Je

(1) Journal de pharm. et de chim., 3e série; t. VIII, 1845.
(2) Journal de chim. méd., 3e série; t. II, 1845.
(3) Journal de pharm. et de chim. — Juillet 1860.

trouve, en effet, dans l'annuaire de thérapeutique de M. Bouchardat, année 1861, p. 92 et suivantes :

« Les glucosides ont tous un caractère commun, sur lequel j'ai appelé depuis longtemps l'attention, celui d'agir sur la lumière polarisée. Nous avons même conçu l'espérance d'ajouter, en mesurant le pouvoir rotatoire de la digitaline, un caractère pour s'assurer de l'identité et de la pureté de ce produit. Nous avions vu également que la digitaline bouillie avec de l'eau acidulée d'acide sulfurique, se transformait en glucose et en un produit nouveau.

« Nous avions aussi observé qu'une dissolution aqueuse de digitaline, additionnée de synaptase, se transformait en acide lactique, et en ce même produit nouveau. J'ai oublié de consigner les faits dans mon annuaire et mon répertoire, et ainsi l'honneur en revient seul à M. Kosmann. »

Cet auteur ayant pris 1 gr. 102 de digitaline pure l'exposa pendant trois heures à la température de 100°, puis la pesa. Elle avait perdu 0,111 ou 10,071 pour 100. Si l'on prend le poids atomique de la digitaline 609 ou 203 × 3, comme l'expérience va le prouver, elle perd 8 équivalents d'eau par l'exposition à la température de 100° ; cette eau elle la reprend au contact de l'air humide. Il existe donc une digitaline hydratée et une digitaline anhydre. La première a pour équivalent 609 + 72 = 681, et la perte de ces 8 équivalents d'eau s'élèverait à 10, 57 pour 100.

La digitaline employée pour l'analyse élémentaire était toujours séchée à 100°. Il résulte de cette analyse que sa formule est : $C^{54} H^{45} O^{30}$; formule qui s'accorde bien avec les rapports numériques que les produits de dédoublement de cette substance ont entre eux.

Pour connaître ces rapports, M. Kosmann a été obligé d'étudier la digitalirétine, d'en faire l'analyse élémentaire, et de déterminer son

poids atomique en cherchant à analyser quelque combinaison de ce principe.

Il obtint la digitalirétine en faisant bouillir ensemble pendant une heure et demie, 4 grammes de digitaline anhydre, 20 de SO^3 H O et 200 d'eau; il se forma bientôt un précipité floconneux d'une matière résineuse et la liqueur jaunit. Cette résine recueillie sur un filtre, fut lavée, séchée et traitée par l'alcool à 90° dans lequel elle s'est dissoute rapidement. Le solute évaporé très-doucement, puis laissé en repos pendant un jour, laissa déposer des paillettes nacrées, blanc grisâtre, qui s'accrurent par l'évaporation spontanée, et la liqueur finit par se prendre en une masse grenue.

La digitalirétine est presque insoluble dans l'eau; très-peu soluble dans l'éther, soluble dans l'alcool à 90° surtout à chaud.

Elle ne se dissout pas dans une solution de potasse ou de soude caustique, ni d'ammoniaque.

Sa solution alcoolique donne avec l'acétate neutre ou tribasique de plomb un précipité grenu de digitalirétate de plomb.

Avec le sulfate ferreux on obtient un précipité blanc jaunâtre de digitalirétate ferreux.

Le sulfate de cuivre donne un précipité d'nn beau vert.

Analyse de la Digitalirétine. — Pour analyser la digitalirétine, M. Kosmann l'exposa d'abord pendant deux heures à une température de 169°, dans un bain d'huile muni d'un thermomètre; à ce degré, elle commençait à se fondre, sans cependant éprouver une liquéfaction complète, et sans qu'il y eût la moindre décomposition.

Sa formule tirée de l'analyse = $C^{30} H^{25} O^{10}$.

Le dédoublement de la digitaline en glucose et en digitalirétine s'explique alors parfaitement par les relations suivantes :

$C^{54}H^{45}O^{30}$ = 1 équivalent de digitaline.
$H^4\ O^4$ = 4 équivalents d'eau absorbée.

$C^{54}H^{49}O^{34}$ = somme.
$C^{24}H^{24}O^{24}$ = 2 équivalents de glucose déduits.

Reste $C^{30}H^{25}O^{10}$ = 1 équivalent de digitalirétine.

Uu équivalent de digitaline absorbe donc 4 équivalents d'eau, en se transformant en 2 équivalents de glucose et en 1 équivalent de digitalirétine.

L'expérience est venue confirmer à très peu de chose près la théorie. Les difficultés que l'on rencontre dans les expériences de ce genre, pour le dosage et la séparation de semblables corps, expliquent suffisamment ces légères différences entre les nombres théoriques et ceux fournis par l'expérience.

Du reste, le même auteur confirma la formule de la digitalirétine, en analysant une combinaison de ce corps avec un oxyde métallique. Pour cela il ajoute à une solution claire de sulfate de cuivre un soluté de digitalirétine; le mélange se troubla tout en étant fort acide au papier de tournesol. Après une exacte neutralisation par l'ammoniaque, il s'est formé un précipité assez abondant bleu de ciel, qui fut lavé, puis séché pendant deux heures à 100°.

L'analyse de ce composé a démontré que la digitalirétine s'était combinée à un équivalent d'oxyde de cuivre, entraînant dans sa précipitation deux équivalents de sulfate basique de cuivre.

Cette substance est un acide tellement faible, qu'elle rougit à

peine le papier de tournesol, qu'elle ne se dissout pas dans la solution de soude caustique, ni dans l'ammoniaque, et lorsqu'on traite le précipité bleu de ciel ci-dessus par l'alcool bouillant, celui-ci enlève la digitalirétine, tandis que l'oxyde de cuivre reste entièrement dans le dépôt.

M. Kosmann remarqua aussi que la digitaline se décompose encore, sous l'influence d'une base forte, de l'eau et de la chaleur, en un produit nouveau jouissant de propriétés acides, et qu'il appela *acide digitalinique.*

Ces deux remarquables décompositions de la digitaline; dit l'auteur, l'une en glucose et en digitalirétine sous l'influence d'un acide dilué, l'autre en acide digitalinique sous celle d'une base forte de l'eau et de la chaleur, prouvent bien que l'agrégation moléculaire des corps organiques n'est pas fixe, mais change suivant les corps qui sont en présence. D'un coté la soude cherche à se combiner à un acide et transforme en tel un corps neutre et indifférent; d'autre part l'acide sulfurique modifie l'agrégation atomique de la digitaline en éliminant la digitalirétine faiblement électronégative, et en se combinant d'une matière transitoire au glucose, comme alcool polyatomique; mais il l'abandonne bien vite en présence d'un oxyde alcalin, en laissant le glucose doué de toutes les propriétés qui le caractérisent.

Pour obtenir l'acide *digitalinique* pur, on décomposa le digitalinate de soude par un petit excès d'acide sulfurique. Ce digitalinate fut préparé en faisant bouillir la digitaline avec la lessive de soude caustique pendant une heure en remplaçant l'eau évaporée; la digitaline s'y est dissoute peu à peu, et la liqueur devint jaune. On la satura par l'acide sulfurique en la laissant légèrement alcaline, pour empêcher l'action altérante de l'acide sulfurique sur l'acide digitali-

nique, puis on l'évapora à siccité; et on traita à deux reprises la masse saline par l'alcool bouillant. Cette solution évaporée à une douce chaleur laissa de nouveau une croûte cristalline composée de prismes fins groupés en étoiles ou en croix. Les cristaux, traités encore une fois par l'alcool bouillant, donnèrent une solution, laquelle filtrée et évaporée très-lentement finit par former de jolis groupes formés de prismes obliques, disposés en étoiles ou en croix, de digitalinate de soude pur.

Le précipité floconneux provenant de la décomposition de ce digitalinate par l'acide sulfurique fut recueilli sur un filtre, lavé, puis séché et traité par l'alcool bouillant. La solution alcoolique ayant été évaporée lentement, s'est prise en une masse cristalline qui, sous le microscope, présente des écailles micacées translucides et brillantes.

La dissolution alcoolique de cet acide rougit le papier de tournesol, et quoique un peu amère, elle est loin de posséder l'horrible amertume de la digitaline.

L'acide digitalinique, qui a résisté à l'action de la soude caustique en ne se décomposant pas en glucose et en digitalirétine par l'ébullition avec cet alcali énergique, subit immédiatement ce dédoublement lorsqu'on sursature la liqueur avec l'acide sulfurique et qu'on fait bouillir un quart d'heure le mélange d'acide digitalinique, de sulfate de soude et d'acide sulfurique en excès.

M. Kosmann termine son mémoire par les considérations suivantes :

« La digitaline, par l'action modifiante énergique de l'oxyde de sodiun hydraté, a perdu ses propriétés physiques et chimiques pour en acquérir de nouvelles ; en fixant les éléments de l'eau, elle est devenue susceptible de cristalliser, de rougir le papier de tournesol

et de se combiner aux bases ; en même temps elle a perdu une grande partie de son amertume; enfin elle est devenue un corps nouveau qui n'avait pas été encore observé. A cette occasion, il importe de faire remarquer combien il faut éviter le contact des acides et des alcalis dans le maniement de la digitale et de toutes les préparations qui dérivent de la digitale pourprée. Ces agents produiront toujours une modification, si petite qu'elle soit, dans l'agrégation moléculaire de la digitaline, et par conséquent compromettront son action physiologique. »

Enfin, M. Gœthals (1), voyant d'après ce qui précède, que la digitaline se conduit sous l'influence des bases et des acides d'une manière identique à celle d'un autre principe de la série glucosique, la salicine, a cherché à établir la formule de composition de la digitaline et de ses dérivés, pour conclure à l'existence d'une série digitalylique analogue à la série salicylique.

A cet effet, il attribue hypothétiquement à la digitaline le radical $C^{18}H^{15}O^{10}$, qu'il nomme digitalyle, l'analogue de la salicyle $C^{14}H^{5}O^{4}$. Partant de là, la digitaline devient le bidigitalure de digitalyle, correspondant à la salicine, qui est le salicilure de salicyle; entre l'acide digitalinique anhydre et l'acide salicilyque anhydre, il existe une analogie non moins grande; il en est de même des deux acides hydratés. Mais l'auteur n'ayant produit ni l'hydrure, ni le chlorure, ni le bromure, etc., qu'il signale par pure analogie, de toute la série, il n'existe donc que les trois premiers termes. Aucun d'eux ne démontrant l'existence du radical, la série reste complétement hypothétique.

Je terminerai cette deuxième partie de mon travail en examinant

(1) Mémoire déjà cité.

à quel moment on doit cueillir les feuilles de digitale employées pour l'extraction de la digitaline, qu'elles sont les parties de la plante qui contiennent ce principe, et en signalant son existence probable dans les autres espèces de digitales.

La digitaline, dans les différentes phases de développement de la plante, peut se trouver dans des états différents et sous des formes variées. Tout le monde sait, en effet, que, dans les végétaux, les principes constituants, même ceux que la chimie est habituée à regarder comme les mieux définis, ne se forment pas tout d'une pièce; le plus souvent, pour ne pas dire toujours, ils sont des composés transitoires qui, selon les soins apportés à la culture du végétal et selon les diverses phases de la végétation subissent des transformations incessantes jusqu'à ce qu'ils soient parvenus au développement final que leur assigne la nature. Enfin dans certaines circonstances, quelques-uns de ces principes possèdent, avec des propriétés physiques très-différentes, la même composition élémentaire et sont ce qu'on appelle des composés isomères.

Il se pourrait donc que la digitaline soluble et la digitaline insoluble fussent deux substances de composition chimique un peu différente, ou bien deux principes isomères dont l'un donnerait naissance à l'autre par suite de l'état de maturité plus avancé de la plante (1).

On sait, en effet, aujourd'hui que la maturité de la plante influe beaucoup sur la quantité et la qualité de la digitaline : ainsi, d'après M. Kosmann, la digitaline obtenue avec la digitale qui a passé la période de floraison est toujours plus soluble que celle préparée avec la plante dont les fleurs n'ont pas été épanouies.

M. Gœthals a constaté que le même cas se présentait pour la digi-

(1) Lefort, Journal ph. et chim.; t. 6. — 1867.

taline obtenue des feuilles recueillies sur des plantes de première année.

Cette opinion est aussi celle de M. Timbal-Lagrave (1), qui avançait qu'il fallait choisir les feuilles radicales avec celles de la tige, parce que, disait-il, la plante est plus active au moment de fleurir, tandis que si on récolte quand la plante n'a encore que des feuilles radicales (c'est-à-dire la première année), elles contiennent moins de digitaline. Withering, qui le premier, en 1776, employa et fit connaître la digitale, était du même avis.

Je dois dire, cependant, qu'il vient de paraître dans le dernier numéro du *Journal de Pharmacie et de Chimie*, une note de M. Schneider, pharmacien à Bâle, d'après laquelle il serait préférable de ne récolter les feuilles de digitale qu'après la floraison, vers la fin de l'été. Les feuilles de première année, selon lui, seraient même préférables à celles de deuxième, cueillies avant la floraison.

Selon M. Timbal-Lagrave, la culture pourrait encore enlever en grande partie les propriétés actives de la digitale, en d'autres termes, empêcher la formation de la digitaline. Cette opinion est généralement reçue, quoique combattue par Mac Léan, médecin à Sudbury, qui fait autorité dans la matière.

Un chimiste allemand, M. Buchner (2), a constaté que les capsules et le calice de la digitale, contiennent également de la digitaline, mais en quantités proportionnellement beaucoup plus petites que les graines. Chez celles-ci, la digitaline existe en plus grande quantité que dans les feuilles; de plus, elle est complétement soluble, ce qui viendrait encore à l'appui de ceux qui admettent que par la maturition la digitaline insoluble se convertit en digitaline soluble.

---

(1) Annuaire de thérap., pour 1860, de M. Bouchardat.
(2) Journal ph. et chim. — 1852.

En Allemagne la digitaline est exclusivement retirée des graines de digitale, par un procédé probablement analogue à celui employé en France pour retirer la digitaline insoluble.

Aussi, trouve-t-on dans le commerce deux espèces de digitaline; la digitaline d'origine et de fabrication allemande, dite *digitaline soluble*, et la *digitaline insoluble* préparée en France à l'aide du procédé indiqué par les auteurs de sa découverte, MM. Homolle et Quevenne.

La digitaline n'existe pas seulement dans la *digitalis purpurea*, M. Kosmann (1) a démontré 'que la *digitalis parviflora* (Lam.) ou *Lutea* (Lin.), contient le même principe actif dans la proportion de 1 à 500. Il est très probable que si des recherches étaient faites dans ce but, on retrouverait la digitaline dans les feuilles des *digitalis purpurescens* (Rhot), ou *hybrida* (Kiel), et *digitalis grandiflora* (Linn.), ou *Ochroleuca* (Jacq.). Car presque toutes ces plantes ont été, tour à tour, employées avec plus ou moins de succès. Ainsi la *digitalis grandiflora* (Lin.) qui croît abondamment dans les montagnes de la Provence, de l'Italie, etc..., a été préconisée par Carminati, qui lui trouve des propriétés analogues à la *digitalis purpurea*. Allioni la dit âcre et virulente.

La *digitalis epiglottis* (Scannay) ou *digitalis lævigata* de Lamark fut préconisée par le célèbre médecin italien Brera, comme partageant les propriétés de la *digitalis purpurea*, et même les surpassant, quoique plus douces dans son action.

(1) Journal des connaiss. méd. pratiques. — Octobre 1845.

TROISIÈME PARTIE

DES PRÉPARATIONS DE DIGITALE

Les premiers médecins qui employèrent la digitale, la prescrivaient assez communément sous forme de teinture alcoolique; Withering et quelques autres, sous forme d'infusion aqueuse; d'autres, en frictions, et le plus grand nombre, surtout parmi les médecins français, à l'état de poudre.

Aujourd'hui, on l'administre encore sous plusieurs de ces formes, et, en outre de la digitaline, on emploie l'alcoolature, les extraits alcooliques et aqueux.

Avant de discuter la valeur de ces diverses préparations en me basant sur les caractères chimiques que nous connaissons à la digitaline, je dois dire, d'après MM. Homolle et Quevenne (Archives de médecine, 1861), que de tous les principes retirés de la digitale pourprée, deux seulement sont actifs : l'un, la digitaline, qui représente l'action élective de la plante sur l'organe central de la circulation et sur la fonction uroprotéique; l'autre, l'acide digitaléique, qui est une matière nauséeuse, douée d'une action vomitive énergique, et à laquelle il faudrait rattacher sans doute les phénomènes observés sur les organes visuels.

Traitement de la digitale par l'eau. — Les préparations provenant du traitement de la digitale par l'eau ont une certaine valeur, mais elles sont loin de contenir tout le principe actif de la plante. Nous savons, en effet, que la digitale contient deux digitalines, l'une soluble dans

l'eau et l'autre insoluble dans ce liquide. Celle-ci s'y trouve même dans la proportion de 1 0/0, d'après M. Nativelle.

La digitale traitée par l'eau, au moyen de la méthode de déplacement, par exemple, lui abandonne d'abord les principes les plus solubles, tels que différents sels, matières extractives, puis ensuite la digitaline soluble; vers la fin du traitement, qu'il faut prolonger si l'on veut dissoudre tout ce qu'elle renferme de ce principe, celui-ci devient plus abondant, par rapport aux autres substances. Pour épuiser complétement la digitale par l'eau, il faut en employer de 30 à 40 fois le poids de la poudre. L'infériorité de ce véhicule est surtout manifeste lorsqu'il s'agit d'obtenir un extrait. En effet, la température élevée que nécessite son évaporation combinée à l'action destructive des autres éléments de la plante, sels, extractif, etc..., détruit une notable quantité de digitaline.

L'infusion de digitale depuis 0,25 jusqu'à 2 grammes, pour tisane ou potion fut cependant longtemps en vogue, et elle est encore aujourd'hui considérée par beaucoup de praticiens comme étant plus diurétique que la digitaline. Ce fait s'explique facilement par la présence du nitrate de potasse que l'on a constatée dans la digitale, et qui n'existe pas dans la digitaline, par suite des traitements employés pour l'extraction de ce principe.

Pour obtenir cette infusion, on doit se servir de poudre de digitale, la faire infuser pendant une demi-heure en agitant deux ou trois fois; au lieu d'employer l'infusion on peut aussi avoir recours à la macération.

Traitement de la digitale par l'alcool. — L'alcool est le dissolvant par excellence à employer dans les préparations de digitale; aucun liquide, en effet, ne l'épuise plus complétement. Aussi quelques auteurs ont-ils donné la préférence à la teinture de digitale sur les

autres préparations de cette plante; sa bonne conservation a aussi contribué à son succès. Malheureusement, outre la digilatine, il dissout l'acide digitaléique dont l'action est différente de cette dernière.

L'alcool employé pour la teinture doit marquer 60° centésimaux; il se charge, contrairement à ce qui a lieu avec l'eau, de prime abord de toute la matière amère, conjointement avec les autres principes de la plante, et de telle manière que les premières portions sont les plus riches en digitaline; bientôt le liquide écoulé ne renferme plus, pour ainsi dire, que des traces de matière verdâtre (chlorophylle), aromatique, sans amertume. L'extrait alcoolique est aussi une bonne préparation, mais inférieure à la teinture. Les chances d'altération exposées au sujet de la préparation de l'extrait aqueux, bien qu'affaiblies, existent également pour l'extrait alcoolique. Plus l'alcool est fort, mieux il dissout la matière amère et moins il contient de principes inertes. Il suffit de huit à dix fois le poids de la poudre pour épuiser celle-ci par la méthode de déplacement.

L'alcoolature de digitale s'obtient en mettant macérer pendant dix jours, parties égales de plante fraîche cueillie avant la floraison et d'alcool à 90°.

Cette préparation, qui se rapproche beaucoup de la teinture alcoolique, lui est inférieure, et doit être rejetée comme n'étant pas toujours identique à elle-même. La plante contient, en effet, une quantité variable d'eau de végétation et on comprend que deux alcoolatures, également bien préparées, donnent des résultats différents.

Action de l'éther sur la digitale. — Nous avons vu que l'éther très-pur ne dissout pas la digitaline ou du moins en très-petite quantité. La teinture éthérée de digitale, très employée autrefois et préparée avec de l'éther pur, selon la recommandation du Codex, était donc

une préparation peu active, tenant surtout en dissolution la matière verte de la plante ou chlorophylle.

Aujourd'hui, il n'en est plus ainsi, préparée avec de l'éther alcoolisé marquant 76°, nouveau Codex, la teinture éthérée contient tous les principes actifs de la digitale et peut être employée concurremment avec la teinture alcoolique.

De la poudre de digitale et de la digitaline. — La majorité des thérapeutistes et des pharmacologistes considère la poudre de digitale comme étant la meilleure des préparations pharmaceutiques de cette plante. Cette manière de voir pourrait être juste, s'il était toujours possible d'obtenir la poudre de digitale identique à elle-même. Mais que de circonstances peuvent faire varier ses qualités : en effet, le climat, le sol, la saison, l'âge de la plante, le mode de dessication, de conservation ont certainement une influence sur la digitale.

Ainsi l'on préfère celle qui croît sous un climat chaud, dans des terrains sablonneux, élevés, découverts, et par conséquent exposés au soleil, à celle qui provient des pays froids, des lieux bas, humides et ombragés. Les feuilles de seconde année l'emporteraient sur celles de première; celles du haut de la tige sur celles du bas. Quelques-uns disent qu'il faut récolter ces feuilles au moment de la floraison, et tous s'accordent à proscrire la digitale cultivée.

On prépare cette poudre en contusant des feuilles de digitale, récemment séchées, avec un pilon de bois, puis on les crible afin d'en séparer le duvet; elles sont ensuite portées à l'étuve et finalement pulvérisées dans un métier en fer; on doit laisser un tiers en poids de résidu.

A la fin les nervures prédominent, et la poudre qu'elles fourniraient ne contiendrait qu'une faible quantité de principes actifs.

Cette poudre s'altère facilement, aussi doit-on en préparer peu à

la fois de façon à la renouveler fréquemment. Le meilleur moyen de la conserver, c'est de la soustraire à l'influence de la lumière et aux variations atmosphériques et hygrométriques. La poudre de digitale est cent fois moins active que la digitaline.

Il me reste enfin à parler de la digitaline. Depuis longtemps déjà, on l'emploierait à l'exclusion de toutes les autres préparations de digitale, s'il avait été possible de l'obtenir toujours identique à elle-même; et comme l'uniformité dans la préparation et la nature de tous les médicaments est la première base sur laquelle la thérapeutique peut s'appuyer, on comprend très-bien que bon nombre de praticiens l'aient rejetée, comme étant un médicament infidèle.

Que de différences, en effet, n'a-t-on pas constaté dans la digitaline du commerce; différences qui peuvent s'expliquer par les divers procédés de préparation employés pour la préparer. Si le tannate de digitaline, par exemple, n'est pas entièrement décomposé par la litharge, et qu'il reste une certaine quantité de tannin en combinaison avec la digitaline, il est évident que cette dernière présentera un ensemble de propriétés différentes, et notamment une solubilité moindre dans l'eau. Si la chaux est substituée à la litharge pour opérer la décomposition du tannate obtenu, cette base puissante peut réagir sur la digitaline et la décomposer, au moins en partie, en acide digitalinique qui changera ou modifiera les propriétés générales de la digitaline. Si dans la préparation de cette substance on a fait usage de liqueurs, même légèrement acides, il peut se produire un dédoublement de la digitaline en glucose et en digitalirétine qui se mêle au produit. Qui sait même si, spontanément, tant au sein de la plante que dans les liqueurs provenant de l'épuisement de la poudre de digitale, un commencement de fermentation véritable ne peut pas, dans une foule de cas, provoquer la transformation de

la digitaline en des produits nouveaux et complexes, comme il arrive fréquemment aux glycosides naturels.

Mais si on fait usage de la digitaline insoluble cristallisée on n'a plus à craindre de telles différences. On aura toujours un produit pur, identique à lui-même, dont on pourra facilement graduer les effets. Et, en outre, d'un produit d'une énergie constante, on aura un médicament d'une bonne conservation et d'une facile administration.

C'est pour moi, de toutes les préparations de digitale, celle que l'on doit préférer.

QUATRIÈME PARTIE

TOXICOLOGIE. — EMPOISONNEMENT PAR LA DIGITALE ET LA DIGITALINE.

L'empoisonnement par la digitale ou la digitaline n'est pas très rare; mais il est le plus souvent le résultat d'un accident et non d'un acte criminel.

Heureusement qu'il en est ainsi, car il est peu d'empoisonnement aussi difficile à découvrir. Les phénomènes présentés par la victime sont dans ce cas d'un grand secours, ils mettent sur la voie du crime, et peut-être devrais-je décrire les symptômes et la marche de l'empoisonnement par la digitale et la digitaline, mais je renverrai à la texicologie de MM. Tardieu et Roussin (1), qui m'a beaucoup servi dans cette partie de mon travail.

Tous les caractères chimiques et physiques attribués et reconnus à la digitaline sont insuffisants pour la caractériser. J'en ai déjà donné les caractères dans la seconde partie, je n'y viendrai pas ici. L'expert chimiste se trouve donc dans l'impossibilité complète, absolue, d'arriver par les réactifs seuls à constater la présence de ce corps.

En cet état de choses, on a demandé la solution du problème à une autre science; c'est à la physiologie que l'on a eu recours.

Le rôle du chimiste est alors tout tracé; il a la mission de préparer

(1) Étude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement. — 1867.

par des procédés convenables les solutions ou extraits propres aux expériences ; le physiologiste, de son coté, fait choix des animaux qu'il juge le mieux appropriés à l'expérimentation physiologique et de la méthode la plus convenable à employer, suivant les circonstances.

Je ne m'occuperai que du rôle du chimiste.

Dans la recherche médico-légale de l'empoisonnement par la digitale ou la digitaline, le traitement des organes ou des déjections exige un soin spécial, et quelques explications préalables que voici brièvement.

La digitaline représentant le principe actif de la digitale, il n'y a pas lieu d'établir deux ordres de recherches différents, l'un qui serait spécialement approprié à la recherche de l'empoisonnement par la digitale, et l'autre à l'empoisonnement par la digitaline : le même procédé peut et doit naturellement satisfaire à cette double exigence. Ce point fixé, il reste à indiquer le procédé pratique le plus convenable pour cencentrer dans un petit volume la substance vénéneuse renfermée dans les organes.

Nous connaissons la grande altérabilité de la digitaline, tant au sein même des liquides aqueux qu'au contact des réactifs acides ou alcalins. Il importe donc, dès le début de l'expertise chimique, de prévenir ou d'entraver immédiatement les causes d'altération. On y arrivera en plaçant les organes dans de l'alcool pur et très concentré ; ce liquide est celui qui convient le mieux pour cet objet, car il dissout aisément la digitaline, élimine le plus grand nombre des matières étrangères, et, par sa nature propre, concoure à la conservation du principe actif lui-même sans l'altérer ni le modifier.

Les matières doivent être soumises, comme toujours, à l'examen le plus attentif et le plus minutieux de la part du chimiste. Pour cela,

l'estomac et le tube intestinal sont d'abord extraits des bocaux qui les renferment, étalés ensuite à la surface d'une large feuille de verre à vitre très propre, puis examinés à l'aide de la loupe et même d'un microscope garni d'un faible grossissement, s'il y a lieu. Cet examen est de la plus grande importance et révèle souvent la présence même du poison en nature. On peut ainsi découvrir, soit de la poudre de digitale elle-même, soit des débris grossiers des feuilles de la plante ; si l'empoisonnement a eu lieu avec de la teinture de digitale, l'estomac présentera une coloration verdâtre, et peut-être même une odeur alcoolique et vireuse qui mettent sur la voie. La mort est-elle survenue à la suite de l'ingestion de la digitaline elle-même, ou des granules de digitaline, l'inspection attentive de l'estomac ou des intestins peut faire découvrir des petits amas de poudre jaunâtre ou quelques débris de granules incomplétement dissous. Quel que soit le corps étranger ou suspect découvert, on doit s'empresser de l'enlever du tissu des organes pour l'examiner ultérieurement.

Il faut examiner avec le même soin les déjections de toute nature, et notamment les produits du vomissement que provoque si fréquemment l'empoisonnement par la digitale.

Avant de procéder à aucun traitement, les matières doivent être soumises à la dialyse. La digitaline possède, en effet, suivant MM. Lefort, Grandeau et Gaultier de Claubry, la propriété de se dialyser, et cette méthode serait d'un emploi heureux dans l'empoisonnement par la digitaline. D'après M. Roussin, au contraire, les résultats obtenus seraient à peu près nuls.

Voici, du reste, une expérience de M. Roussin faite dans le but de purifier, s'il était possible, l'extrait alcoolique provenant des vomissements dans l'affaire La Pommerais. M. Roussin délaya dans

15 grammes d'eau distillée une portion de cet extrait alcoolique et introduisit ce liquide dans un petit dialyseur dont le fond était formé d'une lame de parchemin végétal. Au bout de quatre heures, l'eau distillée du vase extérieur était déjà colorée et ne présentait néanmoins qu'une amertume peu sensible, tandis que la solution du dialyseur était d'une amertume excessive; au bout de huit heures, l'eau extérieure était fort colorée, même trouble et un peu amère : au bout de seize heures, elle était devenue très brune et présentait cependant une amertume incomparablement moindre que celle du vase dialyseur.

L'évaporation d'une portion du liquide extérieur démontra suffisamment qu'une quantité considérable des matériaux salins et organiques avait traversé la membrane, mélangée à une faible proportion de matière amère, et qu'il n'y avait pas lieu de continuer plus longtemps une expérience qui n'eut pas manqué d'amener, par suite de l'altération spontanée des matières, la décomposition du principe vénéneux lui-même.

Quoiqu'il en soit, on pourra toujours essayer cette méthode puisqu'elle ne nuit en rien aux opérations subséquentes.

Les organes, ainsi examinés et traités, seront coupés en très-petits morceaux et introduits au fur et à mesure dans un grand ballon de verre renfermant de l'alcool très pur à 95° centésimaux. Le ballon porté au bain marie à 30°, sera agité fréquemment pour favoriser la dissolution. Au bout de vingt-quatre heures de digestion, toute la bouillie contenue dans le ballon sera jetée sur un filtre de papier Berzelius, et arrosée, jusqu'à épuisement complet de toute matière soluble, par des affusions successives d'alcool à 95°. Les liqueurs alcooliques réunies seront évaporées au bain-marie, à une faible

température et ramenées à la consistance d'extrait mou : dans cet état elles peuvent servir aux expériences physiologiques.

Ce simple procédé, fondé sur la solubilité de la digitaline dans un dissolvant unique, inerte de sa nature, a l'avantage précieux et incontestable de ne provoquer aucune réaction au sein des matières, de ne créer aucun produit nouveau et de n'altérer en rien le principe toxique.

On pourrait concentrer davantage la substance toxique en reprenant l'extrait alcoolique par une petite quantité d'éther très-pur, ou de benzine qui dissoudraient les matières grasses sans toucher sensiblement à la digitaline. Le résidu desséché à une faible température serait repris par l'eau et précipité par une solution concentrée d'acide tannique.

Le tanate digitalique obtenu serait traité par un procédé analogue à celui employé pour l'extraction de la digitaline. On essaierait ensuite si la substance obtenue répond aux caractères que nous avons assignés à la digitaline.

J'ajouterai que dans un mémoire récent, M. Lefort (1), invoque comme caractère spécial de la digitaline l'odeur qui se développe au contact de cette substance et de l'acide chlorhydrique. Cette odeur, dit M. Lefort, rappelle précisément celle de la poudre de digitale. Mais un expert pourrait-il conclure à un empoisonnement en se fondant sur cette odeur fugitive et mal définie de la poudre de digitale ?

Les réactions complexes imaginées par M. Grandeau, ne peuvent guère inspirer plus de confiance. Suivant ce chimiste, l'acide sulfurique, agissant seul, colore en brun, terre de Sienne, la digitaline, et lorsque, au lieu d'opérer sur une quantité notable de digitaline

(1) Études chimiq. et toxicologiq. sur la Digitaline. Bullet. acad. de méd. Paris 1864.

solide et n'ayant encore été en contact avec aucun liquide, on soumet à l'action de l'acide sulfurique concentré le résidu de l'évaporation de quelques gouttes d'une solution étendue de cette snbstance, la coloration n'est plus brune, mais d'un rouge brun, plus ou moins foncé, suivant la quantité de digitaline employée pour de très faibles doses. La couleur est rose, semblable précisément à celle de la fleur de digitale. Presque toutes les substances animales et végétales prennent, en effet, des colorations identiques ou fort analogues au contact d'un corps aussi énergique que l'acide sulfurique monohydraté.

D'après M. Roussin, ce procédé d'extraction de la digitaline du sein de la plante, employé à la recherche de ce corps dans un empoisonnement, ne produirait pas de bons résultats. Il base du reste son opinion sur plusieurs expériences qu'il fit à cet égard.

Nous voyons donc que l'analyse chimique est insuffisante à caractériser l'empoisonnement par la digitaline, aussi a-t-on recours, comme je l'ai déjà dit, à la physiologie. Je n'entrerai pas dans le détail des expériences faites par MM. Tardieu et Roussin, qui ont préconisé cette méthode ; on les trouvera tout au long dans leur travail. Je ferai remarquer seulement combien il faut être circonspect dans le choix des animaux sur lesquels on doit expérimenter. On sait, en effet, que certains animaux jouissent d'une sorte d'immunité à l'égard de certains poisons, et pour ne citer qu'un exemple, en ce qui concerne la digitale, il résulte des expériences de M. Bonjean (1) que les poulets sont réfractaires à l'action de la digitale.

Vu : bon à imprimer,
Le Directeur de l'École,
BUSSY.

Permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
A. MOURIER.

(1) Journal de pharm. et chimie, t. IV. — 1843.

Typ. Ch. Marechal.

